Метаболические и антиоксидантные эффекты небиволола при лечении больных артериальной гипертензией

Д.А.Напалков, Е.Н.Головенко
Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова

Артериальная гипертензия (АГ) – ключевой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и ведущая причина развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и заболеваний почек. Распространенность АГ возрастает с возрастом, и пожилые пациенты чаще страдают от сердечно-сосудистых осложнений, развившихся на ее фоне.

Переносимость и эффективность являются равноценно важными характеристиками антигипертензивного препарата. Низкая приверженность антигипертензивной терапии – одна из основных причин неудовлетворительного контроля в популяции пациентов с АГ. К ней чаще всего приводят нежелательные явления, возникающие в ходе лечения антигипертензивными препаратами. Поэтому антигипертензивные средства с сопоставимой эффективностью в сочетании с улучшенным профилем переносимости могут повысить комплаентность и качество лечения у пациентов с АГ.

Метаболические аспекты являются наиболее важным пунктом, имеющим отношение к АГ. Было показано, что с наличием АГ ассоциируется целая группа метаболических факторов. В последние несколько лет концепция метаболического синдрома (МС) играет важную роль в оценке сердечно-сосудистого риска. Хорошо известно, что не менее 30% пациентов с АГ также имеют компоненты МС, принимая во внимание его современное определение. В этой связи очевидно, что при расчете риска у пациентов с АГ, аспекты, связанные с метаболизмом, в частности инсулинорезистентность и дислипидемия, представляют огромную важность. В новых рекомендациях МС представлен как один из важнейших факторов, которые необходимо учитывать в процессе стратификации риска пациентов.

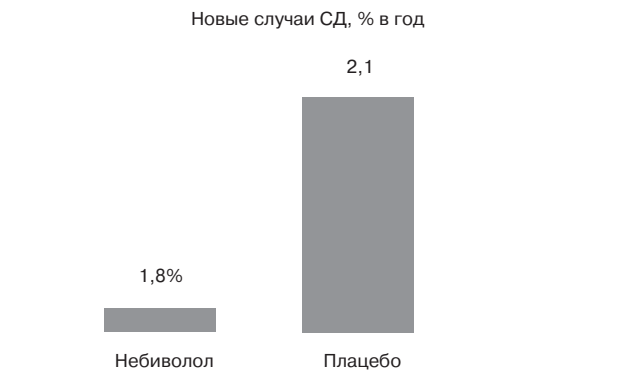
В этой связи при выборе антигипертензивной терапии важным представляется принимать в расчет метаболические нарушения, и основная цель заключается в том, чтобы не усиливать их, а, по возможности, свести к минимуму.

Пациенты с сахарным диабетом (СД) имеют высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются главной причиной смерти в популяции [1]. Контроль артериального давления (АД) особенно важен при лечении пациентов с АГ и сопутствующим СД типа 2, и большинству пациентов для эффективного контроля уровня АД требуется назначение 2 антигипертензивных препаратов и более.

Применение β-адреноблокаторов (БАБ) для лечения сердечно-сосудистых заболеваний хорошо изучено, а их способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована на разных группах пациентов. БАБ вследствие своего кардиопротективного потенциала могут особенно успешно применяться в качестве дополнительной терапии в сочетании с другими классами препаратов (например, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, или блокаторами рецепторов к ангиотензину II) у пациентов с АГ и СД. Однако традиционные БАБ оказывают неблагоприятное влияние на метаболические параметры [2], и их стараются не назначать при лечении АГ, сочетающейся с СД типа 2. Более того, комбинация БАБ и диуретиков почти во всех исследованиях провоцировала возникновение СД чаще, чем другие комбинации [3].

Поскольку у лиц с МС резко возрастает риск развития СД, в Европейских рекомендациях по лечению АГ 2007 г. предлагается не применять БАБ, в частности в комбинации с диуретиками, у пациентов с МС. В то же время в них подчеркивается, что не все БАБ одинаковы. Некоторые БАБ, в частности БАБ с вазодилатирующими свойствами – карведилол и небиволол, обладают меньшим влиянием на метаболизм, и на фоне их приема снижается число новых случаев СД. Эти БАБ можно безопасно применять даже у пациентов с МС.

Рис. 1. Новые случаи СД в год. Исследования SENIORS [16].



Небиволол представляет собой БАБ III поколения, который осуществляет высокоселективную блокаду β_1-адренорецепторов и обладает вазодилатирующими свойствами, опосредованными эндотелиальными L-аргининовыми метаболическими превращениями оксида азота (NO) [4, 5]. Вазодилатация позволяет эффективно контролировать АД при низкой степени блокады β-адренорецепторов [5, 6]. При сопоставлении с другими кардиоселективными БАБ и классами антигипертензивных препаратов небиволол показал сопоставимую эффективность при лечении мягкой и умеренной АГ.

Нарушения метаболизма – инсулинорезистентность и дислипидемия – при АГ опосредуются набором механизмов, в которых важны гемодинамические эффекты. У пациентов с АГ наблюдаются нарушения микроциркуляции: они имеют разреженную капиллярную сеть в мышцах и, следовательно, сниженное распределение глюкозы. Препараты, вызывающие вазодилатацию, могут улучшить доставку глюкозы в мышцы: глюкоза захватывается мышцами лучше и инсулинорезистентность частично снижается [3]. Данная цепочка событий воспроизводилась на протяжении многих лет, но только в последнее время получила особую значимость при выборе лечения.

Небиволол – БАБ, обладающий таким важным защитным механизмом для микроциркуляторного русла и крупных сосудов, как повышение биодоступности NO. Вазодилатация периферического сосудистого русла, вызываемая таким способом, не только улучшает гемодинамический профиль пациента с АГ, но может также снижать инсулинорезистентность. В этом случае прирост биодоступности NO, вызываемый небивололом, дает дополнительные преимущества к собственно антигипертензивному эффекту данного БАБ. Вместе с тем у небиволола не было выявлено негативного влияния на метаболические показатели, липидный профиль, уровень глюкозы и степень инсулинорезистентности [7, 8].

В исследовании N.Tzemos и соавт., в котором небиволол (Небилет, Берлин Хеми АГ/Группа Менарини) сравнивали

Таблица 1. Резюме метаболических эффектов терапии небивололом в ряде исследований [18]

Исследование	Пациенты	Терапия	Влияние на метаболические параметры
И.И.Дедов и соавт. [19]	35 пациентов с АГ и СД	Небиволол и плацебо; 8 нед	Достоверное снижение уровня триглицеридов на фоне небиволола
H.Predel и соавт. [14]	18 пациентов с АГ	Небиволол; 6 нед	Отсутствие влияния на липидный и углеводный обмен
M.Flather и соавт. [15]	2128 пациентов с застойной сердечной недостаточностью	Небиволол и плацебо; средняя продолжительность наблюдения 21 мес	Одинаковая частота возникновения новых случаев СД
L.Poirier и соавт. [8]	25 пациентов с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе	Небиволол и атенолол; 16 нед (перекрестный дизайн)	Отсутствие влияния на чувствительность к инсулину на фоне небиволола; снижение на 20% на фоне атенолола
R.Fogari и соавт. [20]	30 пациентов с АГ и СД	Небиволол и атенолол; 6 мес	Нейтральное влияние на липидный обмен и чувствительность к инсулину у обоих препаратов
В.И.Маколкин и соавт. [21]	35 пациентов с АГ, СД и ИБС	Небиволол и метопролол; 8 нед	Снижение уровня триглицеридов на фоне небиволола; отсутствие изменений на фоне метопролола
E.Rizos и соавт. [22]	30 пациентов с АГ и дислипидемией	Небиволол + правастатин и атенолол + правастатин; 24 нед	Отсутствие изменений уровня триглицеридов и снижение индекса HOMA на 20% на фоне небиволола; отсутствие изменения индекса HOMA и увеличение уровня триглицеридов на 19% на фоне атенолола
T.Celik и соавт. [17]	80 пациентов с АГ	Небиволол и метопролол; 6 мес	Снижение индекса HOMA и уровня инсулина на фоне небиволола
Agabiti Rosei и соавт. [18]	68 пациентов с АГ	Небиволол и лизиноприл; 3 мес	Отсутствие влияния на углеводный и липидный обмен у обоих препаратов
Y.Lacourciere и соавт. [23]	51 пациент с АГ	Небиволол и нифедипин замедленного высвобождения; 12 нед	Снижение уровня общего холестерина и ЛПНП на фоне обоих препаратов
Y.Lacourciere и соавт. [24]	240 пациентов с АГ	Небиволол, ГХТЗ и небиволол+ ГХТЗ (факториальный дизайн); 12 нед	Отсутствие влияния на липидный спектр на фоне каждого режима лечения. Небольшое повышение уровня триглицеридов на фоне ГХТЗ

Примечание. ГХТЗ – гидрохлоротиазид.

Таблица 2. Изменения в метаболических показателях у пациентов с АГ и СД типа 2 на фоне терапии небивололом [1]

Показатель	N	Исходно		Динамика через 3 мес		
		средний	СО	средний	СО	p^a
Масса тела, кг	2,797	86,6	14,7	–1	2,4	<0,001
Глюкоза натощак, мг/дл	1,644	135,1	34,2	–13,1	27	<0,001
Гликозилированный гемоглобин, %	1,485	6,93	0,8	–0,25	0,59	<0,001
Общий холестерин, мг/дл	1,327	223,7	43,8	–16,3	31,3	<0,001
ЛПНП, мг/дл	1,068	139,7	38,8	–13,3	27,5	<0,001
ЛПВП, мг/дл	1,037	49,8	17	2,4	18	<0,001
Триглицериды, мг/дл	1,161	208,4	108,5	–24,1	75,4	<0,001
Креатинин, мг/дл	1,332	1,04	0,56	0	0,43	нд
		N	%	N	%	p^b
Наличие протеинурии	1,190	48	4	39	3,3	нд
Наличие микроальбуминурии (< 300 мг за 24 часа)	1,173	133	11,3	100	8,5	<0,001

Примечание. СО – среднее отклонение; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; нд – недостоверно; а – .STUDENT-t test б – McNemar test

с атенололом у 12 пациентов с АГ, оба препарата приводили к сопоставимому антигипертензивному эффекту [9]. Однако более детальная оценка влияния препарата на кровоток в плечевой артерии у данных пациентов с эндотелиальной дисфункцией выявила, что только небиволол увеличивает как стимулированное, так и базальное высвобождение эндотелиального NO, что приводит к усилению вазодилатации и кровотока. Напротив, при сопоставимом антигипертензивном эффекте атенолол не оказывал влияния на активность NO и не обладал вазодилатирующим действием.

Небиволол также проявил свои антиоксидантные свойства и способность модифицировать маркеры оксидативного стресса. A.Pasini и соавт. оценивали влияние небиволола на оксидативный стресс, назначая 20 пациентам с АГ на протяжении 4 нед небиволол в дозе 5 мг/сут или атенолол в дозе 100 мг/сут [10]. Показатели оксидативного стресса определялись исходно и через 4 нед лечения. Было обнаружено, что после 4 нед лечения уровень гидропероксидов в плазме крови и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), 8-изопростанов и окисленных ЛПНП в плазме крови достоверно понижался, а период окисления ЛПНП достоверно увеличивался у пациентов в группе небиволола, по сравнению с пациентами в группе атенолола. Кроме того, отмечено снижение реактивных форм кислорода и супероксид-анионов в эндотелиальных клетках, подвергавшихся in vitro оксидативному стрессу, после их инкубации с плазмой, полученной у пациентов, получавших небиволол. Базальные и стимулированные внутриклеточные уровни NO были также достоверно ниже после инкубации в присутствии сыворотки пациентов, получавших атенолол, по сравнению с пациентами, получавшими небиволол. Наконец, небиволол показал способность ингибировать in vitro как агрегацию тромбоцитов [11], так и пролиферацию гладких мышечных клеток коронарных артерий [12]. Оба данных эффекта были опосредованы через NO и играют важную роль в атерогенезе, в частности в развитии ишемической болезни сердца (ИБС).

Способность небиволола уменьшать эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс может быть одним из его наиболее привлекательных качеств. Оксидативный стресс играет большую роль в развитии резистентной или трудно поддающейся контролю АГ, а также в поражении органов-мишеней, например в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и хронической почечной недостаточности.

Метаанализ 10 клинических исследований с прямым сравнением препаратов на более чем 1100 пациентах, проведенный E.Ambrosioni и C.Borghi, подтвердил, что небиволол (Небилет, Берлин Хеми АГ/Группа Менарини) со-

поставим по антигипертензивному действию с другими кардиоселективными БАБ при лечении мягкой и умеренной АГ [13]. Было также показано, что небиволол обладает лучшей переносимостью по сравнению с другими кардиоселективными БАБ (атенолол, бисопролол и метопролол) при лечении мягкой и умеренной АГ. Основываясь на результатах данного метаанализа, можно сделать вывод о том, что небиволол вследствие комбинированного механизма действия обладает не только уникальным гемодинамическим профилем, но также уникальным соотношением польза/риск, по сравнению с другими кардиоселективными БАБ.

В различных исследованиях у пациентов с АГ было показано, что небиволол не обладает негативным влиянием на углеводный и липидный обмен [14].

H.Predel и соавт. в своем исследовании показали, что небиволол эффективно контролирует АД и частоту сердечных сокращений как в покое, так и при физической нагрузке у пациентов с АГ. Кроме того, авторы отметили отсутствие негативного влияния препарата на липидный спектр у пациентов [14].

При повторном анализе результатов исследования SENIORS [15, 16] оказалось, что терапия небивололом не приводила к увеличению частоты возникновения новых случаев СД (см. рисунок). Более того, по сравнению с плацебо на фоне терапии небивололом не происходило увеличения массы тела и индекса массы тела (ИМТ).

Небиволол также показал более позитивный метаболический профиль в сравнении с атенололом при совместном применении со статинами [17]. Особое влияние небиволола на углеводный и липидный обмен может быть связано с модуляцией оксидативного стресса данным препаратом [17].

Метаболические эффекты терапии небивололом, в сравнении с другими антигипертензивными средствами, суммированы в табл. 1.

В 3-месячном проспективном открытом многоцентровом постмаркетинговом исследовании (YESTONO Study) небиволола (Небилет, Берлин Хеми АГ/Группа Менарини), в ходе которого изучали безопасность и эффективность препарата в рутинной клинической практике, проводили сбор данных по антигипертензивной терапии небивололом пациентов с АГ и СД типа 2 [1]. В исследование вошли 2915 пациентов (средний возраст 62 года; 57% мужчин). Большинству (80,9%) пациентов небиволол назначали в качестве дополнительной терапии или замены другого класса антигипертензивных препаратов (отмененных вследствие неэффективного контроля АД или развития нежелательных явлений в 52 и 45% случаев соответственно). Подавляющее большинство пациентов (n=2504, 88%) получали небиволол, и наблюдение за ними продолжалось 3 мес и более (12±1 нед); более 1/3 пациентов (34,4%) получали лечение с наблюдением 13 нед и более. Большинство (85%) пациентов получали 5 мг небиволола ежедневно, в то время как 3,4 и 7,6% пациентов получали 10 и 2,5 мг небиволола в сутки соответственно.

По завершении периода лечения 62% пациентов достигли уровня систолического АД (САД) ⩽140 мм рт. ст., а 88% пациентов – уровня диастолического АД (ДАД) ⩽90 мм рт. ст. Пульсовое давление (определяемое как разница между САД и ДАД) снизилось на 7,2 и 10,2 мм рт.ст. через 2 нед и 3 мес лечения соответственно (p<0,001) [1]. Практически все показатели, имеющие особую важность в данной группе пациентов, улучшились к концу исследования (табл. 2).

Частота нежелательных явлений в группе в целом (2838 пациентов) была очень низкой, только 12 нежелательных явлений были зарегистрированы у 9 (0,3%) пациентов. Серьезных нежелательных явлений и летальных исходов не зафиксировано [1].

Результаты данного исследования, в котором была проанализирована большая выборка больных, позволяют говорить о том, что небиволол в суточной дозе 5 мг, применяемый в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами (например, блокаторами рецепторов к ангиотензину II или ИАПФ), приводит к существенному снижению АД у подавляющего большинства пациентов с АГ и сопутствующим СД типа 2. Это популяция высокого риска возникновения макро- и микрососудистых осложнений, в которой подобное снижение уровня АД, вероятнее всего, будет проявляться в виде существенного снижения данного риска.

Лечение небивололом также оказало позитивное влияние на все изучаемые у пациентов метаболические показатели. Это позволило подтвердить данные других исследований, в которых небиволол не оказывал негативного влияния на метаболические показатели у пациентов с АГ и сопутствующим СД [20, 25]. Очень низкая частота развития нежелательных явлений в данном исследовании также подтверждает данные других исследований, в которых показано, что терапия небивололом безопасна и хорошо переносится.

Наиболее широко применявшиеся в исследованиях до настоящего времени БАБ атенолол и метопролол, особенно в комбинации с диуретиками, приводят к увеличению числа случаев возникновения СД у пациентов, предрасположенных к данному заболеванию. Другие препараты, не обладающие данными метаболическими эффектами, можно использовать с гораздо меньшими проблемами.

Новые Европейские рекомендации 2007 г. признают, что БАБ III поколения с вазодилатирующими свойствами не связаны или в меньшей степени связаны с метаболическими нарушениями, чем классические БАБ. Относящийся к их числу небиволол, обладающий антиоксидантными свойствами, а также нейтральным и даже позитивным влиянием на углеводный и липидный обмен, хорошо изучен. Это позволяет рекомендовать небиволол в качестве препарата выборадля лечения артериальной гипертензии, в т.ч. в сложных клинических ситуациях, когда проводимая гипотензивная терапия ни в коем случае не должна негативно сказываться на метаболизме углеводов и липидов.

Литература

1. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze 1 J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. Clin Drug Investigat 2007; 27 (12): 841–9.

2. Lithel HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. Diabet Care 1991; 14: 203–9.

3. Ignarro L, Zanchetti A, Vintila MM, Redon J. Cardiovascular risk management: the role of nebivolol. June 2008 Supplement of Practicing Medicine. Information and Management Journal.

4. Kuroedov A, Cosentino F, Lusher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective b1-adrenoreceptor antagonist, nibivolol. Cardiovasc Drug Rev 2004; 22 (3): 155–68.

5. Cockeroft JR, Chowienezyk PJ, Brett SE et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginin/NO-dependent mechanism. J Pharmacol Exp Ther 1995; 274: 1067–71.

6. Pessina AC. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38 (Suppl. 3): 33–5.

7. Peter P, Martin U, Sharma A et al. Effect of treatment with nebivolol on parameters of oxidative stress in type 2 diabetics with mild to moderate hypertension. J Clin Pharm Ther 2006; 31: 153–9.

8. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19: 1429–35.

9. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. Circulation 2001; 104: 511–4.

10. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. J Hypertens 2005; 23: 589–96.

11. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J Cardiovasc Pharmacol 2001; 38: 922–9.

12. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. Cardiovasc Res 2001; 49: 430–9.

13. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective b-blockers in treatment of hypertension. A meta-analysis. High Blood Press Cardiovasc Prev 2005; 12 (1): 27–35.

14. Predel HG, Mainka W, Schillings W et al. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension. J Hum Hypertens 2001; 15 (10): 715–21.

15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26 (3): 215–25.

16. SENIORS, data on file. In: The Proceedings of the World Congress of Cardiology; 2006 Sept. 2–6, Barcelona.

17. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J Hypertens 2006; 24 (3): 591–6.

18. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a b-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. Drugs 2007; 67 (8): 1097–107.

19. Дедов И.И., Бондаренко И.З., Соляник Ю.А. и др. Метаболические эффекты небиволола у больных сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2001; 5 (41): 35–7.

20. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. J Hum Hypertens 1997; 11: 753–7.

21. Маколкин В.И., Ахмедова О.О., Бувальцев В.И. и др. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β-адреноблокаторов небиволола и метопролола у пациентов с гипертонией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2003; 43 (2): 40–3.

22. Rizos E, Bairaktari E, Kostoula A et al. The combination of nebivolol plus pravastatin is associated with a more beneficial metabolic profile compared to that of atenolol plus pravastatin in hypertensive patients with dyslipidemia: a pilot study. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2003; 8 (2): 127–34.

23. Lacourciere Y, Poirier L, Lefebvre J et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. J Clin Pharmacol 1992; 32 (7): 660–6.

24. Lacourciere Y, Arnott W. Placebo-controlled comparison of the effects of nebivolol and low-dose hydrochlorothiazide as monotherapies and in combination on blood pressure and lipid profile in hypertensive patients. J Hum Hypertens 1994; 8 (4): 283–8.

25. Kaiser T, Heise T, Nosek L et al. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. J Hypertens 2006; 24: 1397–403.